

# **Pinnallinen melanooma ja vartijaimusolmuketutkimus Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä**

Antti Kuivanen

Lääketieteen kandidaatti

Patologian laitos, Helsingin yliopisto

Helsinki 22.10.2020

Tutkielma

antti.kuivanen@helsinki.fi

Ohjaajat:

Susanna Juteau, patologian erikoislääkäri, dosentti

Mikko Vuoristo, plastiikkakirurgian erikoislääkäri

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

## HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Patologian laitos	
Tekijä – Författare – Author Antti Kuivanen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Pinnallinen melanooma ja vartijaimusolmuketutkimus Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year 10/2020	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 27 + 4	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Melanooma on ihosyöpä, jonka ennuste on ihon syövistä huonoin. Melanooman paksuus on merkittävin ennustetekijä metastasoinnin suhteen. Pinnallisiin melanoomiin lasketaan kuuluvaksi paksuudeltaan enintään 1 mm paksut melanoomat. Pinnalliset melanoomat metastasoivat harvoin, mutta metastasoidessa potilaan ennuste huonontuu selkeästi. Melanooma metastasoi tavallisimmin imuteitä pitkin ensiksi paikallisiin imusolmukkeisiin. Mahdollista metastasointia pyritään selvittämään vartijaimusolmuketutkimuksella.</p> <p>Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää vuosina 2010-2013 Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) todettujen pinnallisten melanoomapotilaiden selviytymistä ja vartijaimusolmuketutkimuksen tuloksia. 599 potilaalla todettiin pinnallinen melanooma. Näistä potilaista 192:lle (32,1%) tehtiin vartijaimusolmuketutkimus. Positiivisia löydöksiä oli 10 (5,2%). Positiivisen tuloksen saaneista neljällä (40,0%) tauti metastasoi seuranta-aikana, negatiivisen tuloksen saaneista kolmella (1,6%).</p> <p>Komplikaatioita vartijaimusolmuketutkimuksesta todettiin sairauskertomusmerkintöjen perusteella 39 potilaalla (20,3%). Systeemimetastasointi todettiin 11 potilaalla (1,8%). Imusolmukemetastasoinnin riskitekijöiksi nousivat Breslow-luokka &gt; 0,8 mm sekä korkea Clark-luokitus (IV-V). Ohuissa pinnallisissa, &lt;0,8mm paksuissa melanoomissa ulseraatio ja regressio vaikuttaisivat nostavan metastasointiriskiä.</p>			

Pinnallinen melanooma metastasoi harvoin vartijaimusolmukkeeseen, mutta systeemimetastaasin todennäköisyys vaikuttaa kasvavan positiivisen vartijalöydöksen myötä huomattavasti. Aineiston pienen koon vuoksi tarkkoja päätelmiä vartijaimusolmuketutkimuksen kriteereistä ei ole mahdollista tehdä. Rajatapauksissa potilastapaukset on syytä käydä läpi moniammatillisen ryhmän toimesta.

(166 sanaa)

Avainsanat – Nyckelord – Keyword

Melanoma malignum; thin melanoma; sentinel lymph node biopsy; metastasis;

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited

Terkko Helda

## Sisällysluettelo

1	Johdanto.....	1
2	Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1	Melanooman määritelmä .....	2
2.2	Melanooman epidemiologia .....	2
2.3	Melanooman histologinen luokittelu .....	4
2.4	Vartijaimusolmuketutkimus (SLNB) .....	6
2.5	Pinnallisen melanooman ennuste.....	8
3	Hypoteesi .....	10
4	Tavoitteet .....	11
5	Aineisto ja menetelmät .....	12
6	Tulokset .....	14
6.1	Tulokset taulukkomuodossa .....	14
6.2	Pinnallinen melanooma ja vartijasolmuketutkimus.....	16
5.3	Metastasointi ja primaarimelanooman histologia.....	16
6.4	Vartijaimusolmuketutkimuksen komplikaatiot .....	17
6.5	Potilaiden selviytyminen .....	17
7	Pohdinta .....	18
8	Johtopäätökset .....	21
	Lähdeluettelo .....	22
	Liitteet.....	24

# 1 Johdanto

Tämän tutkielman päätavoitteena on selvittää Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) hoidossa olleiden, pinnallista melanoomaa sairastavien potilaiden primaarimelanooman ominaisuuksia sekä kartoittaa, kuinka suurelle osalle on tehty vartijasolmuketutkimus. Tutkielmassa käydään läpi HUS:n tietojärjestelmistä kerätystä aineistosta potilaiden primaarimelanooman ominaisuuksia, vartijasolmuketutkimuksien tulokset sekä potilaiden sairauden kulku seuranta-aikana. Lisäksi kartoitettiin potilaille vartijasolmuketutkimuksesta aiheutuneita haittoja. Tutkimuksen tuloksia verrattiin muihin aiheesta tehtyihin tutkimuksiin maailmalta.

Tutkielma alkaa kirjallisuuskatsauksella, jossa käydään läpi melanoomaa yleisesti sekä epidemiologian että histologian kannalta. Luvussa perehdytään myös vartijaimusolmuketutkimukseen sekä pinnallisen melanooman ennusteeseen.

Luku 3 koostuu tutkielman hypoteesista. Luvussa tiivistetään primaarimelanooman ominaisuudet, jotka vaikuttavat pinnallisen melanooman metastasointitaipumukseen. Luku tiivistää nykyisen tutkimustiedon valossa tärkeimmät pinnallisen melanooman ennustetekijät.

Luvussa 4 ja 5 esitellään tutkielman tavoitteet sekä perehdytään tutkielman aineistoon ja menetelmiin. Tavoite-luvussa esitellään tutkielman tarkoitus ja eri osa-alueet HUS-alueen melanoomapotilaiden sairaudenkulusta ja tutkimustuloksista, joiden tuloksia myöhemmin esitellään. Aineisto ja menetelmät -luvussa käydään läpi, millä menetelmillä potilasaineisto on kerätty ja miten varsinaiseen pinnallisten melanoomien potilasjoukkoon on tarkemmin perehdytty.

Luku 6 on tutkielman olennaisin osa, tulokset. Luvussa esitellään sekä taulukkomuodossa potilasaineistosta kerätyt avainluvut, joista tärkeimpiä on avattu luvussa tekstimuodossa.

Luvussa 7 tutkielman tekijä pohtii tutkielman tuloksia sekä sellaisenaan että suhteessa aiempaan tutkimustietoon aiheesta. Luvussa käydään myös läpi tutkielman virhelähteitä. Lisäksi tutkielman tulosten merkitystä melanoomapotilaiden hoidolle tulevaisuudessa pohditaan.

Tutkielma päättyy lukuun 8, joka toimii yhteenvetona tutkielman tuloksista ja päätelmistä. Se kokoaa yhteen olennaisimmat seikat tutkimuksen tuloksista ja koostaa tutkielman tärkeimmän annin lukijalle.

## **2 Kirjallisuuskatsaus**

### **2.1 Melanooman määritelmä**

Melanooma on ihon melanosyyteistä peräisin oleva ihosyöpä. Normaalisti melanosyytit tuottavat ihopigmenttinä toimivaa melaniinia, jonka tehtävänä on suojata soluja auringon ultraviolettia eli UV-säteilyltä. Melaniini imee UV-säteilyn itseensä, jolloin se ei pääse syvemmälle ihoon vaurioittamaan soluja. Melanooma on ihon syövästä huonoennusteisin.

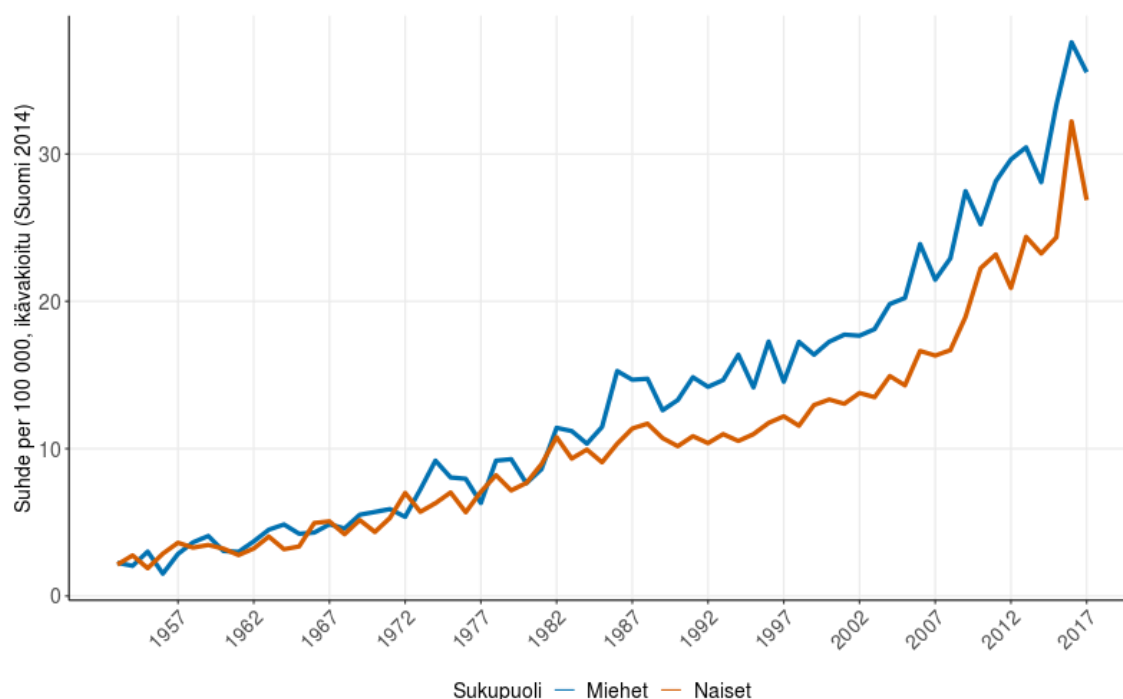
Melanooman merkittävin riskitekijä on ihon altistuminen UV-säteilylle, erityisesti palaminen lapsuudessa. Muita tunnettuja riskitekijöitä vaalea pisamainen ihotyyppi, runsasluomisuus, perinnölliset geenivirheet sekä immunosuppressio. (1)

### **2.2 Melanooman epidemiologia**

Viimeisen neljän vuosikymmenen aikana melanooman esiintyvyys länsimaissa on viisinkertaistunut. Suomessa melanoomatapausten määrän kasvu on ollut vielä voimakkaampaa; ikävakioitu ilmaantuvuus on seitsenkertaistunut 1950-luvusta. (2) Seuraavan kahden vuosikymmenen aikana ilmaantuvuuden ennustetaan edelleen tuplaantuvan nykyisestä. Samalla kuitenkin uusien melanoomatapausten keskimääräinen paksuus on pienentynyt. Melanoomat siis diagnosoidaan aiempaa varhaisemmassa vaiheessa, mikä on taudin ennusteen kannalta tärkeä kehitysaskel. (3)

Suomessa todettiin vuonna 2017 1716 uutta melanoomatapausta. Edellisen kirjatun viisivuotisjakson (2013–2017) ajalta rekisteriin on kirjattu 7958 uutta melanoomatapausta, keskimäärin 1592 tapausta vuodessa. 100 000 asukasta kohden uusia tapauksia ollut keskimäärin miehillä 30,61 ja naisilla 27,56, joten kasvua tapauksissa edelleen on ollut. (4)

© Suomen Syöpärekisteri (CC-BY 4.0) - cancerregistry.fi



**Kuva 1. Suomen Syöpärekisteri, melanooman ilmaantuvuus Suomessa. (4)**

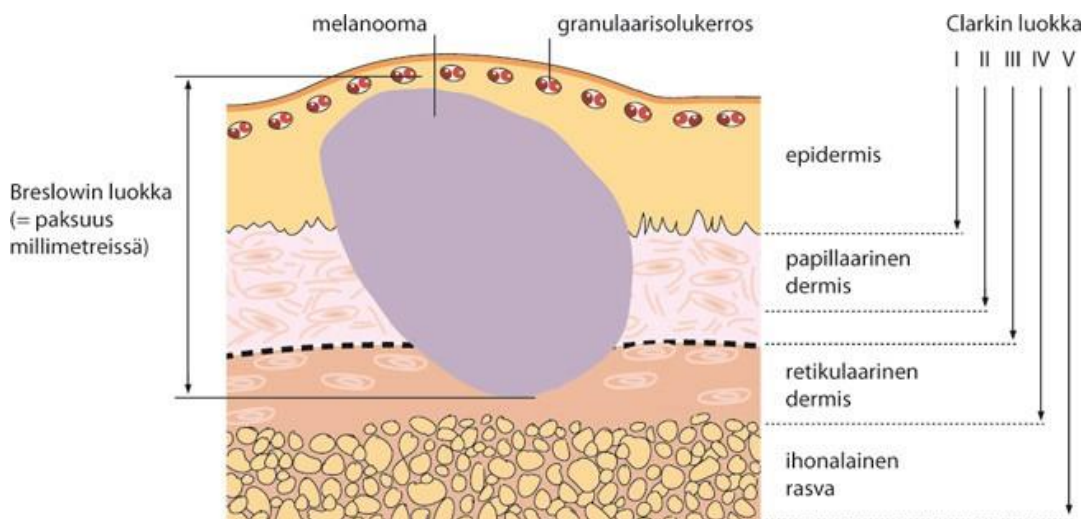
Suomessa melanoomat ovat yleisempiä kuin keskimäärin Euroopassa. Suomessa vuonna 2012 melanooman ilmaantuvuus 100 000 henkeä kohti oli miehillä 19,9 ja naisilla 14,5, kun vastaavat luvut Euroopassa keskimäärin olivat 13,2 ja 13,1. (5) Tuoreimpien tilastotietojen mukaan ilmaantuvuus 100 000 henkeä kohtaan Suomessa on miehillä 33,73 ja naisilla 28,65. Ikävakioituna luvut ovat 35,54 ja 26,87. (4)

## 2.3 Melanooman histologinen luokittelu

Melanoomien kliinisen diagnoosin tärkein työkalu on poistetun epäillyn melanooman histopatologinen tutkiminen. Suomessa jokainen poistettu luomi, myös vaikka melanoomaa ei epäiltäisi, lähetetään patologille tutkittavaksi. Melanooman ennustetta ja taudin metastasoinnin todennäköisyyttä pyritään arvioimaan poistetun muutoksen histopatologisten ominaisuuksien perusteella. Tärkeimmät tutkittavat parametrit ovat Breslow-luokka eli melanooman paksuus, ulseraatio, mitoosit, regressio ja Clark-luokitus. Patologi kirjaa näytteen ominaisuudet strukturoituun taulukkoon.

Breslow-luokka kuvaa muutoksen invaasiosyvyyttä ihon tyvikalvon läpi, ja se on tärkein yksittäinen melanooman ennusteeseen vaikuttava parametri (6). Patologi arvioi Breslow-luokan histologisesta näytteestä mikroskoopilla. Pinnallinen melanooma luokitellaan olevan Breslow-luokka  $\leq 1.0$  mm.

Clark-luokitus kuvaa, mihin ihon kerrokseen asti melanoomasolut ovat päässeet invasoimaan. Luokitus jakaantuu viiteen tasoon (I-V). Luokituksen käytöstä kliinisessä päätöksenteossa on pääasiassa luovuttu, mutta patologeja suositellaan edelleen kirjaamaan luokka näytettä tutkiessaan. Kuva 2 esittää kaavakuvana eri Clark-luokat.



**Kuva 2. Clarkin luokitus kaavakuvana (7)**



Melanoomanäytteestä arvioidaan myös mikroskoopilla nähtävien mitoosien määrää. Mitoosien määrä kuvaa melanoomakudoksen jakautumisaktiivisuutta, ja se ilmoitetaan mitooseja per neliömillimetri. Mitoosiaktiivisuus on yhdistetty myös korkeampaan imusolmukemetastaasien riskiin (8). Aiemmin mitooseja pidettiin yhtenä merkittävimmistä ennustetekijöistä, mutta American Joint Committee on Cancer (AJCC) poisti sen vuonna 2017 uudesta melanoomaluokituksestaan. Aiemmin raja-arvona ollut 1/mm<sup>2</sup> pidettiin liian matalana. Mitoosien vaikutus ennusteeseen on lineaarinen. (9)

Melanooma voi näytteessä olla ohuempi kuin se on todellisuudessa syvimmillään ollut, sillä myös elimistö pystyy taistelemaan melanoomaa vastaan ja tuhoamaan melanoomasoluja. Tällöin melanoomasta tai sitä vastaan taistelleesta immuunireaktiosta on nähtävissä merkkejä sielläkin, missä varsinaista melanoomakudosta ei ole: se on korvautunut esimerkiksi tulehdussolukolla tai arpikudoksella. Tätä kutsutaan regressioksi. Yksittäisissä tutkimuksissa regressio on yhdistetty korkeampaan metastaasiriskiin, mutta laajemmissa meta-analyyseissä yhteyttä ei ole nähty. (8)

Ulseraatio eli haavautuminen tarkoittaa histologisesti todettua dermoksen puuttumista melanooman pinnalta. Tilalla nähdään haavauma-ainesta. Näkyvä rupi ei suoraan tarkoita ulseraatiota. (14) Ulseraatio nostettiin AJCC:n uuden luokituksen yhdeksi pääkriteereistä: T1b-luokkaan kuuluvat 0,8-1,00 mm paksut pinnalliset melanoomat sekä <0,8mm melanoomat, joissa on histologisesti todettu ulseraatio. Tälle potilasryhmälle suositetaan tehtäväksi vartijaimusolmuketutkimus eli SLNB. (10)

T CATEGORY	THICKNESS	ULCERATION STATUS
TX: Primary tumor thickness cannot be assessed (eg, diagnosis by curettage)	Not applicable	Not applicable
T0: No evidence of primary tumor (eg, unknown primary or completely regressed melanoma)	Not applicable	Not applicable
Tis (melanoma in situ)	Not applicable	Not applicable
T1	≤1.0 mm	Unknown or unspecified
T1a	<0.8 mm	Without ulceration
T1b	<0.8 mm	With ulceration
	0.8-1.0 mm	With or without ulceration
T2	>1.0-2.0 mm	Unknown or unspecified
T2a	>1.0-2.0 mm	Without ulceration
T2b	>1.0-2.0 mm	With ulceration
T3	>2.0-4.0 mm	Unknown or unspecified
T3a	>2.0-4.0 mm	Without ulceration
T3b	>2.0-4.0 mm	With ulceration
T4	>4.0 mm	Unknown or unspecified
T4a	>4.0 mm	Without ulceration
T4b	>4.0 mm	With ulceration

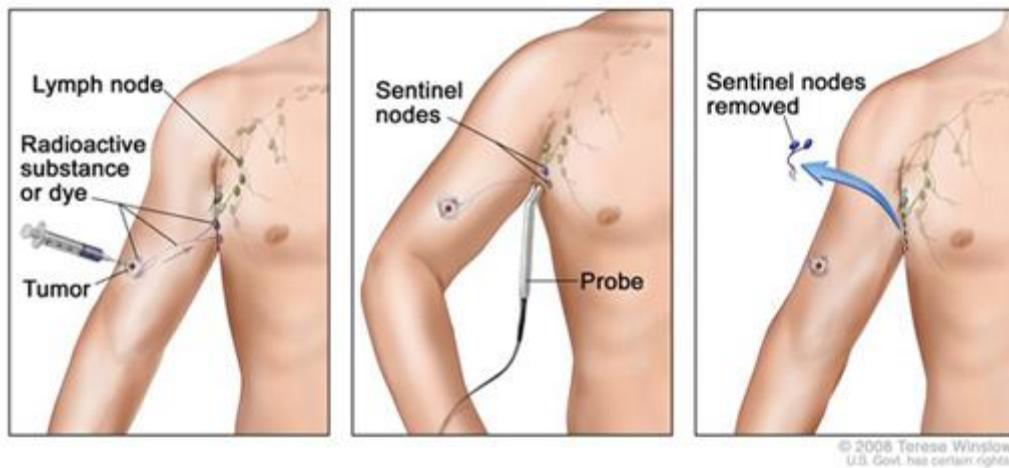
**Kuva 3. AJCC:n vuonna 2017 päivitetty melanoomaluokitus. Pinnalliset melanoomat vastaavat luokkaa T1. (10)**

## 2.4 Vartijaimusolmuketutkimus (SLNB)

Syöpäkasvaimet tunnetaan kyvystään metastasoida eli lähettää etäpesäkkeitä ympäri kehoa. Yksittäiset syöpäsolut pääsevät irtautumaan alkuperäisestä kasvaimesta ja siirtymään normaaleja imuteitä ja verisuonia pitkin muualle elimistöön. Kun tällaiset syöpäsolut asettuvat uuteen paikkaan elimistössä ja alkavat muodostaa uutta kiinteää tuumoria, puhutaan metastaasista.

Vartijaimusolmuketutkimusta, englanniksi *sentinel lymph node biopsy* (SLNB), käytetään muiden syöpien ohella myös melanooman levinneisyyden arvioinnissa. Toimenpiteessä primäärikasvaimen lähikudoksiin injektoidaan radioaktiivista merkkiainetta, joissain tapauksissa myös väriainetta. Liuos kulkeutuu imuteitä pitkin lähimpiin imusolmukkeisiin, joita kutsutaan vartijaimusolmukkeiksi. Vartijaimusolmukkeet paikannetaan joko aktiivisuusmittarin tai väriaineen avulla ja poistetaan patologin tutkittavaksi. Mikäli melanooma olisi lähtenyt leviämään imuteitä pitkin, löytyisi vartijaimusolmukkeista todennäköisesti melanoomasoluja. Mikäli vartijaimusolmukkeesta löytyy metastaaseja, etsitään myös muut mahdolliset metastaasit elimistöstä joko vartalon tietokonetomografialla tai FDG-PET-tutkimusta hyödyntäen. Tämän jälkeen hoito jatkuu joko metastaattisen taudin lääkehoitona tai seurantalinjana kokonaistilanteen perusteella. (11)

Laajasta imusolmuke-evakuaatiosta ei nykytutkimuksen mukaan ole ennusteellista hyötyä, mutta se auttaa paikallisessa taudin hallinnassa sekä taudin levinneisyyden arvioimisessa ja luokittelussa (12).



**Kuva 4. Vartijaimusolmuketutkimuksen suoritus yläraajan alueella. (13)**

Vartijaimusolmuketutkimuksen hyödystä pinnallisissa,  $\leq 1.0$  millimetriä paksuissa melanoomissa ei ole Suomessa tehty tutkimusta, mutta maailmalla aihe on viime vuosina ollut hyvinkin tutkittu. Oxfordin yliopistossa tehdyn meta-analyysin mukaan  $\leq 0,75$  millimetriä paksuissa melanoomissa vartijaimusolmuke oli positiivinen 1,0 prosentissa (CI 95% 0,1 – 3,6), kun taas 0,75 – 1,50 millimetriä paksuissa melanomissa vastaava luku oli 8,3 % (CI 95% 7,0 – 9,8). (14)

Kanadalaisessa 60 tutkimuksen ja 10 928 pinnallisen melanooman omaavan potilaan meta-analyysissä vartijaimusolmuke oli positiivinen 4,5 prosentilla (CI 95% 3.8-5.2%). Analyysissä imusolmukemetastaasin riskitekijöinä esiin nousivat Breslow-luokka  $\geq 0.75$ mm, Clarkin luokitus IV-V, mitoosit  $\geq 1/\text{mm}^2$  sekä mikrosatelliitit. (8)

## 2.5 Pinnallisen melanooman ennuste

Duodecimin Syöpätaudit -oppikirjaan on koottu eri lähteistä taulukko eri asteisten melanoomien viisivuotisennusteista. Melanooman ennuste heikkenee primaarikasvaimen Breslow-luokan kasvaessa. Myös imusolmukemetastaasien määrän ja koon kasvaessa sekä ymmärrettävästi myös systeemimetastaasien esiintymisen myötä ennuste heikkenee merkittävästi. (14)

Pinnallisen melanooman ennuste on varsin hyvä: T1a-melanoomapotilailla viiden vuoden seurannan jälkeen elossa on 95%, T1b-potilaista 88%. Huomioitavaa on, että tässä on käytetty vielä vanhaa luokittelua, jossa T1a-luokassa olivat kaikki  $\leq 1,00$  mm paksuiset melanoomat, joissa ei esiintynyt mitooseja  $\geq 1/\text{mm}^2$  tai ulseraatioita. Jos näitä esiintyi, nousi luokitus T1b:hen. (14)

Kuitenkin pinnallisen melanooman luokan sisälläkin ennuste-erot ovat suuria: esimerkiksi British Association of Dermatologists -järjestön tutkimuksessa melanoomakuolleisuus oli kuusinkertainen Breslow-luokka 0.8-1.00 mm -alaryhmässä verrattuna  $<0.3$  mm paksuihin melanoomiin (16).

<b>T-luokitus (NOM0)</b>	<b>Kasvaimen paksuus</b>	<b>Ulseraatio ja mittoosien määrä</b>	<b>Levinneisyysaste</b>	<b>5 vuoden elossaololuku</b>
<b>Tis</b>	In situ -melanooma		0	100 %
<b>T1</b>	≤ 1 mm	a: ei ulseraatiota ja mittoosien määrä < 1/mm <sup>2</sup>	IA	95 %
		b: ulseraatio tai mittoosien määrä ≥ 1/mm <sup>2</sup>	IB	88 %
<b>T2</b>	1,01–2 mm	a: ei ulseraatiota	IB	93 %
		b: ulseraatio	IIA	82 %
<b>T3</b>	2,01–4 mm	a: ei ulseraatiota	IIA	82 %
		b: ulseraatio	IIB	79 %
<b>T4</b>	> 4 mm	a: ei ulseraatiota	IIB	71 %
		b: ulseraatio	IIC	53 %
<b>N-luokitus (M0)</b>	<b>Metastaattisten imusolmukkeiden lukumäärä</b>	<b>Imusolmukkeessa olevan tuumorisolukon määrä (tumour burden)</b>	<b>Levinneisyysaste</b>	<b>5 vuoden elossaololuku</b>
<b>N0</b>	0			
<b>N1</b>	1	a: mikrometastaasi	IIIA	70 %
		b: makrometastaasi	IIIB	59 %
<b>N2</b>	2–3	a: mikrometastaasi	IIIA/B	63 %
		b: makrometastaasi	IIIB/C	59 %
		c: in transit -metastaasi tai satelliitti ilman imusolmukemetastaaseja	IIIB	69 %
<b>N3</b>	≥ 4 tai kuinka monta tahansa, jos lisäksi in transit -metastaaseja tai satelliitteja		IIC	40–46 %
<b>M-luokitus</b>	<b>Paikka</b>	<b>Laktaattidehydrogenaasipitoisuus</b>	<b>Levinneisyysaste</b>	<b>5 vuoden elossaololuku</b>
<b>M0</b>	Ei etäpesäkkeitä			
<b>M1</b>	Etäpesäkkeitä ihossa, ihonalaiskudoksessa tai imusolmukkeissa kauempana kuin alueellisissa solmukkeissa	a: normaali	IV	25 %
<b>M1</b>	Keuhkometastaaseja	b: normaali	IV	15 %
<b>M1</b>	Missä tahansa muualla sijaitseva etäpesäke	c: normaali	IV	< 10 %
		c: suurentunut	IV	< 10 %

**Kuva 5. Ihomelanooman TNM-luokitus ja luokituksen vaikutus ennusteeseen. (15)**

Taudin edetessä paikallisesta taudista imusolmukkeisiin ennuste heikkenee merkittävästi. Sekä patologisten metastaasien määrä että erityisesti yksittäisen metastaasin suuri koko heikentävät ennustetta: N1a-potilaista elossa viisivuotisseurannan jälkeen 70%, N1b-potilaista 59%. Vastaavasti ennusteet N2-luokassa ovat N2a-potilailla 63% ja N2b-potilailla 59%. N3-luokassa ennuste on enää 40-46%. (15)

Varsinaiset metastaasit kertovat jo pitkälle edenneestä taudista ja ennuste on myös tämän mukainen. Metastaasien ollessa iholla tai muilla imusolmukealueilla viisivuotisennuste on 25%. Keuhkometastaasipotilaiden ennuste on enää 15%. Muualle levitessään ennuste on alle 10%. (15) Tyypillisesti melanooma metastasoi ihon, imusolmukkeiden ja keuhkojen lisäksi esimerkiksi aivoihin, maksaan, luustoon ja suolistoon (17).

### 3 Hypoteesi

Pinnallinen melanooma on hyväennusteinen tauti, joka kuitenkin harvoissa tapauksissa voi metastasoida ja aiheuttaa vakavan systeemisen syöpäsairauden. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella tutkimuksia SLNB:n tuloksista pinnallisen melanooman yhteydessä ei ole tehty. Tulokset ovat todennäköisesti samankaltaisia kuin maailmalla keskimäärin. Voidaan odottaa siis positiivisia olevan noin 4,5 prosentilla potilaista kuten kanadalaisessa meta-analyysissä. (8)

Kyseisessä meta-analyysissä pinnallisen melanooman imusolmukemetastasoimisen todennäköisyyttä nostavia riskitekijöiksi on todettu Breslow-luokka  $> 0,75$  mm, Clark-luokat IV-V, mittoosit  $\geq 1/\text{mm}^2$  sekä mikrosatelliitit. (8) Tämän tutkielman tulokset todennäköisesti ovat saman suuntaisia. Huomioitavaa on, että viimeisen vuosikymmenen ajan Breslow-luokituksessa on käytetty yhden desimaalin tarkkuutta. Esimerkiksi AJCC:n luokituksessa T1a-luokka on  $<0.8\text{mm}$  paksuiset melanoomat.

Leikkauskomplikaatiota SLNB:hen liittyen todettiin australialaisessa tutkimuksessa 9,5% (18). Kokoluokan voisi ajatella olevan samaa HUS:ssa.

## 4 Tavoitteet

Tämän tutkielman tavoite on selvittää, minkälaisia pinnallisia melanoomia vuosien 2010-2013 aikana HUS:n patologian laitokselle toimitettiin tutkittavaksi ja minkälaisia tuloksia pinnallisten melanoomien mahdolliset vartijaimusolmuketutkimukset ovat antaneet. Lisäksi tutkielma pyrkii selvittämään, minkälaisissa tapauksissa vartijaimusolmuketutkimus olisi tarpeellinen pinnallisissa melanoomissa. Tutkielmassa perehdytään potilaille tehtyihin SLNB:ihin sekä näistä saatuihin tuloksiin ja tutkimukseen liittyviin haittoihin. Sairauden eteneminen sekä potilaiden selviytyminen oli myös erityisen kiinnostuksen kohteena.

Tavoitteena on myös tutkia, olisiko nykyisiin toimenpidekriteereihin mahdollista tehdä tarkennusta levinneiden tautien löytämisen parantamiseksi sekä turhien toimenpiteiden vähentämiseksi. Nykyisen hoitosuosituksen mukaan SLNB suositellaan tehtäväksi Breslow-luokka  $\geq 1$  mm melanoomissa. 2018 käytöstä poistettu melanooman Käypä hoito -suositus myös ohjeistaa, että pinnallisissa,  $< 1$  mm melanoomissa SLNB:tä voidaan harkita, jos primaarimelanoomassa on todettu ulseraatio, mitoosit ovat  $\geq 1/\text{mm}^2$ , Clarkin luokka on IV-V, tai potilas on nuori. Tutkielmassa pohditaan näiden ennustetekijöiden merkitystä.

AJCC julkaisi 2017 uuden suosituksen ja melanoomaluokituksen. Suosituksen mukaan SLNB:ta voidaan suositella toimenpiteen riskien läpikäymisen jälkeen potilaille, joiden pinnallisen melanooman Breslow-luokka on 0,8-1.0 mm, erityisesti tapauksissa, joissa on histopatologisesti todettu ulseraatio koepalassa (9). Tutkielmassa arvioidaan myös, miten tämän suosituksen käyttäminen olisi tässä potilasaineistossa vaikuttanut.

## 5 Aineisto ja menetelmät

Aineisto kerättiin kesällä 2016 ja päivitettiin primaarien pinnallisten melanoomien osalta kesällä 2017. Aineiston kerääminen aloitettiin hakemalla patologisten näytteiden QPati-järjestelmästä kaikki vuosina 2010 – 2013 järjestelmään hakusanalla *melanoma malignum* kirjatut näytteet. Tällä haulla näytteitä löytyi yhteensä 1658. Näiden näytteiden lausunnot käytiin läpi, jolloin primaariksi melanoomaksi lausuttuja näytteitä löytyi aineistosta yhteensä 1428. Tarvittaessa potilastietoja lausuntojen tietoja täydennettiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin potilastietojärjestelmän avulla, josta myös kerättiin tiedot mahdollisista leikkauskomplikaatioista sekä potilaiden mahdollisista menehtymisistä seuranta-aikana.

Koko aineistosta eroteltiin potilaat, joilla oli todettu primaari pinnallinen melanooma eli melanooma, jonka syvyys on Breslow-luokituksen mukaan  $\leq 1$  mm. Potilaat, joilla oli useita primaareja melanoomia, luokiteltiin suurimman Breslow-luokan omanneen melanooman mukaan. Kaikista QPati-tietokantaan kirjatusta primaarimelanoomanäytteistä pinnallisia oli 655 (45,9%). Näistä tapauksista selvitettiin melanooman etenemistä sekä potilaalle mahdollisesti tehdyn vartijaimusolmuketutkimuksen tuloksia, joten tässä kohtaa aineistosta karsittiin pois potilaat, joiden potilaskertomuksia ei löytynyt HUS:n potilastietojärjestelmässä. Jäljelle jäi 599 potilasta, joilla oli todettu primaari pinnallinen melanooma. Näistä potilaista 192:lle (32,1%) tehtiin vartijaimusolmuketutkimus. Positiiviset SLNB-näytteet saaneiden potilaiden primaarituumorien leikkeet tarkastettiin ohjaajan toimesta, ja tarvittaessa näytteiden tietoja korjattiin.

QPati-järjestelmään kirjatusta näytteistä oli jäänyt runsaasti kirjaamattomia kohtia, joita jouduttiin datan analysoimisen mahdollistamiseksi jonkin verran olettamaan. Pääasiassa vaikutelmaksi jäi, että negatiivisia tuloksia mitoosien, ulseraatioiden, regression ja satelliittien osalta ei säännönmukaisesti kirjattu annettuun mallipohjaan, joten tyhjäksi jätetyt kohdat oletettiin negatiivisiksi löydöksiksi. Puutteita oli myös sekä yksittäisissä Clark-luokissa että kymmenissä kasvaintyypeissä, mutta näitä ei samalla tavoin voitu approksimoida.



Tutkielman tekijä on itse tarkastanut jokaisen potilaan potilasasiakirjat sekä kerännyt aineistosta tutkielmassa taulukoissa esitetyt tiedot. Patologian osaston erikoistuva lääkäri avusti alkuperäisen QPati-haun tekemisessä, mutta muuten tutkielma oli kirjoitusvaiheen ohjaajien kommenttikierroksia lukuun ottamatta täysin yksilötyö.

## 6 Tulokset

### 6.1 Tulokset taulukkomuodossa

Kaikki pinnalliset melanoomat (599kpl)		Systeemimetastasoitu tauti	Ei merkkejä metastasoinnista
		11 (1,84%)	588 (98,16%)
Sukupuoli	Mies	7 (2,73%)	249 (97,27%)
	Nainen	4 (1,17%)	339 (98,83%)
Ikä	<40v	1 (0,98%)	101 (99,02%)
	>40v	10 (2,01%)	487 (97,99%)
Breslow	<0.75 mm	5 (1,21%)	409 (98,79%)
	0.75-1.00 mm	6 (3,24%)	179 (96,76%)
Clark	II	1 (1,18%)	84 (98,82%)
	III	9 (1,58%)	559 (98,42%)
	IV	1 (4,55%)	21 (95,45%)
	Ei tietoa	0 (0%)	8 (100%)
Ulseraatio	Kyllä	1 (4,35%)	22 (95,65%)
	Ei/ei tietoa	10 (1,74%)	566 (98,26%)
Regressio	Kyllä	4 (3,67%)	105 (96,33%)
	Ei/ei tietoa	7 (1,43%)	483 (98,57%)
Kasvutapa	Pinnallisesti leviävä	6 (1,70%)	347 (98,30%)
	Lentigo maligna melanooma	0 (0%)	18 (100%)
	Akraalinen	0 (0%)	3 (100%)
	Nodulaarinen	0 (0%)	4 (100%)
	Muu / ei tietoa	5 (2,26%)	216 (97,74%)
Mitoosit $\geq 1$	Kyllä	3 (2,38%)	123 (97,62%)
	Ei/ei tietoa	8 (1,69%)	465 (98,31%)
AJCC 8th edition staging (0.8-1.0mm tai <0.8 mm ja ulseraatio = T1b)	T1a	5 (1,23%)	401 (98,77%)
	T1b	6 (3,11%)	187 (96,89%)

**Taulukko 1. Pinnalliset melanoomat metastasoinnin ja potilaan sekä kasvaimen ominaisuuksien mukaan jaoteltuna. Liitteistä löytyy aineisto jaettuna ohuempisiin ja paksumpiin pinnallisiin melanoomiin.**

Tehdyt vartijaimusolmuketutkimukset (192 kpl)		SLNB+	SLNB-
		10 (5,21%)	182 (94,79%)
Sukupuoli	Mies	5 (5,15%)	92 (94,85%)
	Nainen	5 (5,26%)	90 (94,74%)
Ikä	<40v	1 (3,70%)	26 (96,30%)
	>40v	10 (6,06%)	155 (93,94%)
Breslow	<0.75 mm	3 (5,77%)	49 (94,23%)
	0.75-1.00 mm	7 (5,00%)	133 (95,00%)
Clark	II	0 (0%)	2 (100%)
	III	10 (5,75%)	164 (94,25%)
	IV	0 (0%)	14 (100%)
	Ei tietoa	0 (0%)	2 (100%)
Ulseraatio	Kyllä	4 (19,05%)	17 (80,95%)
	Ei/ei tietoa	6 (3,51%)	165 (96,49%)
Regressio	Kyllä	3 (6,38%)	44 (93,62%)
	Ei/ei tietoa	7 (4,83%)	138 (95,17%)
Kasvutapa	Pinnallisesti leviävä	6 (4,96%)	115 (95,04%)
	Lentigo maligna melanooma	1 (25,00%)	3 (75,00%)
	Nodulaarinen	0 (0%)	3 (100%)
	Muu / ei tietoa	3 (4,69%)	61 (95,31%)
Mitoosit $\geq 1$	Kyllä	3 (2,88%)	101 (97,12%)
	Ei/ei tietoa	7 (7,95%)	81 (92,05%)
AJCC 8th edition staging (0.8-1.0mm tai <0.8 mm ja ulseraatio = T1b)	T1a	8 (5,33%)	142 (94,67%)
	T1b	2 (4,76%)	40 (95,24%)

**Taulukko 2. Tehdyt vartijasolmuketutkimukset tutkimuksen tuloksen ja potilaan sekä kasvaimen ominaisuuksien mukaan jaoteltuna.**

## 6.2 Pinnallinen melanooma ja vartijasolmuketutkimus

Pinnallinen primaarimelanooma hoidettiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä vuosina 2010-2013 599 potilaalla. Näistä vartijaimusolmuketutkimus tehtiin 192 potilaalle (32,1%) Tehdyistä vartijaimusolmuketutkimuksista positiivisia oli 10 (5,2%). Positiivinen SLNB-löydös ennusti suurta melanooman systeemimetastasoinnin riskiä: neljällä (40%) positiivisen tuloksen saaneista potilaista todettiin seuranta-aikana melanooman metastasointi. Potilaista, jotka olivat saaneet negatiivisen tuloksen SLNB:stä, seuranta-aikana todettiin melanooman metastasointi kolmella (1,6%). Tämän lisäksi neljällä potilaista, joille vartijaimusolmuketutkimusta ei tehty, todettiin melanoomametastaaseja.

## 5.3 Metastasointi ja primaarimelanooman histologia

599 primaarimelanoomapotilaista melanooman systeemimetastaasit todettiin 11:llä (1,8%) prosentilla (11/599). Metastaaseja todettiin useimmiten aivoissa, keuhkoissa, maksassa, imusolmukkeissa, luustossa ja iholla. Vahvimmin mahdollista metastasointia vaikuttavat ennustavan ulseraatio (4,35% vrt 1,74%), regressio (3,67% vrt 1,43%), Breslow-luokka 0.75-1.00mm (3,24% vrt 1,21%), ja Clark-luokka IV (4,55 % vrt luokka III 1,58% vrt luokka II 1,18%). Breslow-luokitus on näistä ainoa, jossa koko alaluokan koko on yli 150 potilasta. Regression merkitys vaikuttaa korostuvan erityisesti ohuissa pinnallisissa (<0,8mm) melanoomissa, joissa 5,88% regressiopositiivisista todettiin metastaasi. Tarkempi jaottelu potilaan sekä kasvaimen ominaisuuksien mukaan, myös Breslow-alaluokkiin jaettuna, löytyy liitteenä olevista taulukoista. (Liitteet 1-2)

Intransit-metastaaseja tai (mikro)satelliitteja ei yhdessäkään pinnallisessa melanoomassa todettu. Näiden kirjaamisessa oli kuitenkin koko aineistosta eniten puutteita.

AJCC:n uuden luokituksen mukaan jakaen pinnallisista T1a-luokan (Breslow-luokka <0.8mm, ei ulseraatioita) melanoomien metasointitodennäköisyys olisi 1,23%, kun taas T1b-luokassa (ulseraatio ja/tai Breslow-luokka 0.8-1.0mm) vastaava luku on 3,11%. Jos SLNB:t olisi toteutettu AJCC:n uuden suosituksen mukaan, olisi sekä imusolmukemetastasoinneista että systeemimetastasoinneista katettu 12/17. Toteutuneella systeemillä nyt metastasoinneista taudeista oli katettu 13/17. Merkittävää eroa siis ryhmien välillä ei ole. Ryhmien koot olivat myös hyvin samanlaiset (AJCC T1b 193 potilasta vs toteutuneet 192 potilasta).

#### **6.4 Vartijaimusolmuketutkimuksen komplikaatiot**

192 potilaasta, joille tehtiin SLNB, 39 (20,3%) potilaskertomuksiin oli kirjattu maininta jostakin leikkauksen jälkeisestä komplikaatiosta. Tyypillisimpiä komplikaatioita olivat seroomat (28/39) ja leikkaushaavan infektiot (9/39). Lisäksi yksittäisillä potilailla oli pitkittyneitä kiputiloja, leikkausalueen hematoomaa, puutumista yläraajan alueella, leikkaushaavan aukeaminen ja seroomanesteen vuotamista, lymfostaasi tai leikkausalueen tyräongelmaa. Hoitokomplikaatioita tuli siis lähes nelinkertainen määrä suhteessa positiivisiin löydöksiin. Potilailta, joilla vartijaimusolmuketutkimuksen löydös oli positiivinen, poistettiin keskimäärin 19 imusolmuketta. Negatiivisen tuloksen saaneilta vartijoita poistettiin SLNB:ssa keskimäärin 4 kappaletta.

#### **6.5 Potilaiden selviytyminen**

599 potilaasta, joilla todettiin pinnallinen melanooma, 37 on menehtynyt seurantajakson aikana. Näistä potilaista melanooman metastaasit todettiin kuudella. Keskimääräinen seuranta-aika aineiston viimeisen päivittämisen ajankohtana (6/2017) oli 64 kuukautta. Mikäli todettujen melanoomametastaasien voidaan ajatella olleen peruskuolinsyy, melanoomaspesifi selviytyminen seuranta-aikana oli 98,9 prosenttia, kun muita menehtyneitä potilaita ei huomioida.

SLNB-positiivisen tuloksen saaneilla seuranta-ajan selviytymistodennäköisyys oli 80 prosenttia (8/10), systeemimetastasoinnin saaneilla potilailla 45,5 prosenttia (5/11).

Liitteisiin 3-4 on kerätty potilaat, joilla melanoomaa on todettu levinneenä muualle kehoon. Liitteessä 3 on esiteltyä potilaat, joiden SLNB-tutkimuksen löydös oli positiivinen. Liitteessä 4 taas on listattuna potilaat, joilla oli seuranta-aikana todettu melanooman systeemimetastasointi. Molemmissa liitteissä on potilaiden sukupuolen, iän ja seuranta-ajan lisäksi kerättynä primaarimelanooman histologiset ominaisuudet.

## 7 Pohdinta

Kuten tutkimuksissa maailmalla kauttaaltaan, pinnallisen melanooman imusolmukemetastasointi, systeemimetastasointi ja kuolleisuus olivat kokonaisuudessa hyvin matalat. Kuitenkin syvempien melanoomien tapaan myös pinnallinen melanooma voi levitä systeemiseksi syöpäsairaudeksi, tehden melanoomista huonoennusteisimman ihosyövän.

Tutkielman tulokset ovat linjassa aiemmin aiheesta tehtyjen tutkimusten kanssa: aineistossa vaikuttaisi nousevan riskitekijöinä melanooman metastasoimisella Breslow-luokka  $> 0,8$  mm sekä korkea Clark-luokitus (IV-V). Mitoosit eivät nouse esiin kovin merkittävänä riskitekijänä, jääden esimerkiksi miessukupuolta vähemmän merkittäväksi. Ohuissa pinnallisissa melanoomissa (Breslow-luokka  $< 0,8$  mm) myös regressio vaikuttaisi mahdollisesti olevan riskitekijä. Aineistoon mahtui vain 11 potilasta, joilla todettiin systeemimetastasoanut tauti, jolloin kullakin yksittäisellä tapauksella on jo merkittävä osuus tilastojen heilahtamisessa suuntaan tai toiseen. Yksittäisten alaryhmien kokoluokat jäävät siis niin pieniksi, että todennäköisesti tilastollista merkittävyyttä ei juuri muille kuin Breslow-luokalle saisi.

Positiivinen SLNB-löydös oli merkittävä riskitekijä systeemimetastasoinnin ennustamisessa (40% vrt 1,65%), joten positiivisen löydöksen saaneita potilaita on syytä seurata tarkkaan. Nykytiedon valossa potilaan ennuste ei parane välittömällä imusolmukealueen evakuaatioleikkauksella, vaan ultraääniseurannalla päästään samoihin tuloksiin (12).

Aineiston tulkintaa vaikeutti tutkittujen näytteiden puutteelliset kirjaukset. Patologian laitoksella on käytössä mallipohja näytteiden kirjaamista varten, jota valitettavan harva käytti täysipainoisesti: kirjaamatta jääneitä kohtia oli ulseraatioista 7,35%, mitooseista 6,51%, satelliiteista 31,56%, regressioista 51,92%, melanooman tyyppi 28,38% ja Clarkin luokitus 1,50%. Todennäköisesti kyseessä on vain negatiivisen tuloksen kirjaamatta jättäminen, ja sellaisena näitä kohtia myös tutkimuksessa tulkittiin. Kirjaamispuutteet jättävät kuitenkin aina epävarmuustekijöitä aineiston tutkintaan retrospektiivisesti.

Histopatologisen leikkien tulkinta on tällä hetkellä kohtalaisen subjektiivinen tutkimus ja vaatii tekijältään kokemusta ja taitoa. Melanoomanäyte suositellaankin tutkittavan joko ihopatologin toimesta tai kahden patologin varmistamana. Tulevaisuudessa tekoälyn ja hahmontunnistuksen kehittyessä histopatologisten näytteiden tulkintaa saadaan vietyä tarkempaan ja objektiivisempaan suuntaan. Parhaillaan eroa eri patologioiden tulkintojen välillä yksittäisestä näytteestä on: positiiviset SLNB-tulokset saaneiden potilaiden leikkeitä tarkistaessa useamman Breslow-luokitus muuttui merkittävästi, kaksi siirrettiin jopa pois tutkimuksesta Breslow-luokan ylittäessä 1,0 mm tarkastuksessa. Kaikkia näytteitä ei valitettavasti tätä tutkielmaa tehdessä ollut mahdollista tarkastaa uudestaan.

AJCC:n uuden luokituksen ja uuden SLNB-protokollan mukainen tutkimukseen ohjaaminen ei olisi tässä aineistossa vaikuttanut merkittävästi siihen, olisiko metastasoinneita tauteja saatu enemmän vai vähemmän kiinni. Myös tutkittujen potilaiden kokonaismäärä olisi pysynyt hyvin samana, joten vaikutusta hoitokomplikaatioiden määrään ei todennäköisesti olisi ollut.

Melanooma on voimakkaasti yleistynyt syöpäsairaus, ja yleisen valvettuneisuuden lisääntyessä sairaudesta erityisesti pinnallisten muotojen määrä on merkittävässä kasvussa. (3) Tämän tutkielman tulokset olivat samansuuntaisia ylipäätään maailmalla tehtyjen tutkimusten kanssa: pinnallinen melanooma metastasoi harvoin ja ennuste on hyvä, mutta primaarin melanooman histopatologisessa tutkimuksessa todetut ominaisuudet vaikuttavat metastasointiriskiin. SLNB:aan liittyviä hoitokomplikaatioita tulee moninkertainen määrä suhteessa positiivisiin löydöksiin. Lisätutkimuksilla voisi olla mahdollista selvittää, pystyttäisiinkö tehtyjen SLNB:iden määrää pienentämään hoitokomplikaatioiden vähentämiseksi ilman, että mahdollisia positiivisia löydöksiä jää havaitsematta. Esimerkiksi primaarimelanooman immunohistokemialliset ominaisuudet ovat yksi mahdollinen lisätutkimusten aihe. Tässä tutkielmassa perehdyttiin vain melanoomien histologisiin ominaisuuksiin.

Tulosten perusteella vaikutelmaksi jää, että pinnallisen melanooman metastasointiriskiä koko aineistossa nostaa Breslow-luokka  $\geq 0,8$ . Ulseraatio, regressio ja korkea Clark-luokka nostivat riskiprosenttia korkeammalle, mutta otanta näissä alaryhmissä jäi pieneksi. Breslow-luokan ollessa  $< 0,8$ , regression tai ulseraation läsnäolo mahdollisesti nostaa riskiä, mutta näille ei pienellä otannalla todennäköisesti tilastollista merkitsevyyttä saisi.

Hyvin pienen metastasointiosuuden vuoksi pelkästään tämän aineiston perusteella on haastavaa tehdä merkittäviä johtopäätöksiä esimerkiksi mahdollisista vartijaimusolmuketutkimuksen kriteereistä. Merkitsevien tulosten saaminen vaatisi laajempaa aineistoa. Kuitenkin myös tähän tutkielmaan kerätyn aineiston tarkemmalla tilastoanalyysillä lisäinformaatiota olisi varmasti mahdollista saada.

Melanooma on ohuenakin muotona potentiaalisesti metastasoiva ja tappava tauti. Tutkimus- ja hoitolinjojen rajatapauksissa potilaat olisi hyvä käsitellä moniammatillisen tiimin toimesta, jossa päätös mahdollisesta vartijasolmuketutkimuksesta tehdään. Potilaiden seuranta perusterveydenhuollossa on haastavaa, joten potilaiden hyvä hoitaminen alkuvaiheessa erikoissairaanhoidossa on tärkeää.



## 8 Johtopäätökset

Pinnallinen melanooma on pääasiassa matalan riskin syöpäsairaus, joka voi kuitenkin myös edetä metastaattiseksi systeemiseksi syöpäsairaudeksi: tauti metastasoi yhdellä potilaalla kahdestakymmenestä. Haittoja vartijaimusolmuketutkimuksesta potilasasiakirjamerkintöjen perusteella sai noin joka viides potilas. Alle puolille potilaista, joilla myöhemmin todettiin metastasoinut melanooma, oli tehty vartijaimusolmuketutkimus.

Kuitenkin lähes puolella potilaista, joilla vartijaimusolmuketutkimuksen löydös oli positiivinen, todettiin myöhemmin systeemimetastasointi. Positiivinen vartijaimusolmuketutkimus vaikuttaa olevan merkittävin pinnallisen melanooman metastasoimista ennustava tekijä, vaikkakin aineiston pienen metastaasitapausmäärän vuoksi tilastollisesti merkittäviä päätelmiä ei pysty tekemään. Tutkimuksen kohdentamisen kriteereitä olisi siis aiheellista tarkentaa sekä korkeamman riskin potilaiden kattamisen että mahdollisten haittojen minimoimisen kannalta.

## Lähdeluettelo

- (1) Siiskonen H, Harvima I. **Melanooman riskitekijät**, Lääkärilehti 2017; 24:1563-1567c
- (2) Kähäri V-M, Koulu L, Malila N. **Ihomelanooma yleistyy nopeasti**, Duodecim 2017; 133(12):1183-1184
- (3) Garbe C. **Melanoma epidemiology and trends**. Clinical Dermatology 2009;27(1):3-9.
- (4) **Suomen Syöpärekisterin tilastot**. 2014; <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/> Lukupäivä 8.10.2019.
- (5) EUCAN. **Malignant melanoma of skin, cancer factsheet**. 2012; <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx>. Lukupäivä 2.1.2017.
- (6) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ ym. **Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification**. Journal of Clinical Oncology 2009(27):6199-6206.
- (7) Peltonen S. Ihotaudit Kuvat: **Melanooman syvyysluokitukset**. <https://www.oppiportti.fi/xmedia/ihk/16.44.png>, lukupäivä 9.10.2019
- (8) Cordeiro E, Gervais M-K, Shah PS, Look Hong NJ, Wright FC. **Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis**. Annals of Surgical Oncology 2016;1::4178-4188
- (9) Gershenwald, JE et al. **Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual**. CA: A Cancer Journal for Clinicals 2017; 67(6): 472-492
- (10) Juteau S, Kytölä S. **Histopatologia ja molekyylipatologia ihomelanooman diagnostiikassa ja hoidon suunnittelussa**. Duodecim 2017; 133(12):1220-1224
- (11) Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Chirurgi Plastici Fenniaen asettama työryhmä. **Melanooman Käypä Hoito -suositus**. Poistettu julkaisusta 17.8.2018.
- (12) Faries MB et al. **Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma**. The New England Journal of Medicine 2017; 376(23): 2211-2222

- (13) National Cancer Institute. **Sentinel Lymph Node Biopsy factsheet. 2011;** <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/sentinel-node-biopsy-fact-sheet>. Lukupäivä 2.1.2017.
- (14) Lens M, Dawes M, Newton-Bishop J, Goodacre T. **Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy.** 2002;89(10):1223-1227.
- (15) Suominen E, Vihinen P, Pyrhönen P. **Melanooman yleistyminen, kliininen kuva ja leviäminen.** Duodecim Syöpätaudit sähköinen versio, lukupäivä 21.11.2019
- (16) Claeson M et al. **Clinicopathological factors associated with death from thin ( $\leq 1.00\text{mm}$ ) melanoma. British Journal of Dermatology 2019;** julkaistu verkossa ennen painamista. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.18560>, lukupäivä 10.10.2019
- (17) Damsky WE Jr, Rosenbaum LE, Bosenberg M. **Decoding Melanoma Metastasis.** Cancers (Basel) 2011; 3(1): 126-163
- (18) Solari N et al. **Sentinel lymph node biopsy in patients with malignant melanoma: analysis of post-operative complications.** ANZ Journal of Surgery 2019; 89(9): 1041-1044

## Liitteet

Ohuet pinnalliset (414 kpl)		Systeemimetastasoanut tauti 5 (1,21%)	Ei merkkejä metastasoinnista 409 (98,79%)
Sukupuoli	Mies	4 (2,44%)	160 (97,56%)
	Nainen	1 (0,40%)	249 (99,60%)
Ikä	<40v	0 (0%)	74 (100%)
	>40v	5 (1,47%)	335 (98,53%)
Clark	II	0 (0%)	83 (100%)
	III	5 (1,52%)	324 (98,48%)
	IV	0 (0%)	2 (100%)
	Ei tietoa	0 (0%)	6 (100%)
Ulseraatio	Kyllä	0 (0%)	10 (100%)
	Ei/ei tietoa	5 (1,24%)	399 (98,76%)
Regressio	Kyllä	4 (5,88%)	64 (95,12%)
	Ei/ei tietoa	1 (0,29%)	345 (99,71%)
Mitoosit $\geq 1$	Kyllä	0 (0%)	39 (100%)
	Ei/ei tietoa	5 (1,33%)	370 (98,67%)
Kasvutapa	Pinnallisesti leviävä	1 (0,41%)	242 (99,59%)
	Lentigo	0 (0%)	15 (100%)
	Akraalinen	0 (0%)	3 (100%)
	Muu / ei tietoa	4 (2,61%)	149 (97,39%)

**Liite 1. Ohuet pinnalliset (Breslow-luokka <0,8mm) metastasoinnin ja potilaan sekä kasvaimen ominaisuuksien mukaan jaoteltuna**

Paksummat pinnalliset (185 kpl)		Systeemimetastasoinut tauti 6 (3,24%)	Ei merkkejä metastasoinnista 182 (96,76%)
Sukupuoli	Mies	3 (3,26%)	89 (96,74%)
	Nainen	3 (3,23%)	90 (96,77%)
Ikä	<40v	1 (4,55%)	21 (95,45%)
	>40v	5 (3,07%)	158 (96,93%)
Clark	II	1 (50%)	1 (50%)
	III	4 (2,31%)	169 (97,69%)
	IV	1 (5,00%)	19 (95,00%)
	Ei tietoa	0 (0%)	2 (100%)
Ulseraatio	Kyllä	3 (23,08%)	10 (76,92%)
	Ei/ei tietoa	8 (4,65%)	164 (95,35%)
Regressio	Kyllä	1 (2,5%)	39 (97,5%)
	Ei/ei tietoa	5 (3,49%)	140 (96,51%)
Mitoosit $\geq 1$	Kyllä	3 (3,45%)	84 (96,55%)
	Ei/ei tietoa	3 (3,06%)	95 (96,94%)
Kasvutapa	Pinnallisesti leviävä	5 (4,55%)	105 (95,45%)
	Lentigo	0 (0%)	3 (100%)
	Nodulaarinen	0 (0%)	4 (100%)
	Muu / ei tietoa	1 (1,47%)	67 (98,53%)

**Liite 2. Paksummat pinnalliset (Breslow-luokka 0,8-1,00 mm) metastasoinnin ja potilaan sekä kasvaimen ominaisuuksien mukaan jaoteltuna.**

Ikä diagnosoidessa	Sukupuoli	Seuranta- aika, kk (1.6.2017 mennessä)	Metastasoanut muualle kehoon	Tyyppi	Breslow	Clark	Regressio	Ulseraatio	Mitoosit
35	Nainen	76	Kyllä	Pinnallisesti leviävä	<u>1,0</u>	III	Ei	Ei	0
40	Nainen	65	Ei	Muu	<u>1,0</u>	III	Ei	Ei	0
40	Mies	57	Ei	Ei tietoa	<u>1,0</u>	III	Ei	Ei	0
41	Mies	Menehtynyt seuranta- aikana	Kyllä	Pinnallisesti leviävä	0,5	III	<u>Kyllä</u>	Ei	0
54	Nainen	32	Kyllä	Ei tietoa	0,3	III	<u>Kyllä</u>	Ei tietoa	Ei tietoa
57	Mies	74	Ei	Pinnallisesti leviävä	<u>0,9</u>	III	Ei	±	0
57	Mies	Menehtynyt seuranta- aikana	Kyllä	Pinnallisesti leviävä	<u>0,9</u>	III	Ei	<u>Kyllä</u>	<u>≥1</u>
63	Nainen	62	Ei	Pinnallisesti leviävä	0,6	III	Ei tietoa	<u>Kyllä</u>	0
64	Mies	38	Ei	Pinnallisesti leviävä	1,0	III	Ei	<u>Kyllä</u>	<u>≥1</u>
71	Nainen	36	Ei	Lentigo maligna	<u>0,9</u>	III	<u>Kyllä</u>	Ei	<u>1</u>

**Liite 3: Tiedot potilaista, joilla positiivinen vartijaimusolmuketutkimus pinnallisen melanooman yhteydessä. Korostettuna löydökset, jotka puoltavat vartijaimusolmuketutkimusta.**

Ikä	Sukupuoli	Seuranta-aika, kk (1.6.2017)	SNB	Tyyppi	Breslow	Clark	Regressio	Ulseraatio	Mitoosit
66	Mies	34 kk	Negatiivinen	Pinnallisesti leviävä	<u>0,8</u>	III	Ei	Ei	<u>≥1</u>
49	Nainen	38 kk	Negatiivinen	Pinnallisesti leviävä	<u>0,8</u>	<u>IV</u>	Ei	Ei	<u>≥1</u>
76	Mies	Menehtynyt seuranta-aikana	Ei tehty	Muu	0,6	III	<u>Kyllä</u>	Ei	<1
66	Mies	Menehtynyt seuranta-aikana	Ei tehty	Ei tietoa	0,7	III	<u>Kyllä</u>	Ei	Ei tietoa
<u>33</u>	Mies	74 kk	Negatiivinen	Pinnallisesti leviävä	<u>1,0</u>	III	Ei tietoa	Ei	<1
72	Nainen	Menehtynyt seuranta-aikana	Ei tehty	Ei tietoa	<u>1,0</u>	II	Ei tietoa	Ei tietoa	Ei tietoa
73	Mies	Menehtynyt seuranta-aikana	Ei tehty	Ei tietoa	0,6	III	Ei	Ei	Ei

**Liite 4: Tiedot potilaista, joilla muualle kuin vartijaimusolmukkeisiin metastasoinut tauti ilman positiivista SLNB:a. Korostettuna löydökset, jotka puoltavat vartijaimusolmuketutkimusta.**